

## Bioabbaubare Stents

Gegenstand der Erfindung ist ein temporärer Stent aus bioabbaubaren Shape Memory Polymeren (SMP) zum Einsatz im nicht-vaskulären oder vaskulären Bereich. Der Stent lässt sich in komprimierter Form minimalinvasiv implantieren und nimmt seine gewünschte Größe am Einsatzort durch den Shape-Memory-Effekt ein. Der Stent löst sich mit der Zeit durch biologischen Abbau langsam auf, wodurch ein weiterer Eingriff zur Entfernung entfällt. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Implantation des Stents sowie zur Herstellung und Programmierung des Stents.

### Stand der Technik

Zur Behandlung verstopfter oder verengter Hohlorgane oder nach operativen Eingriffen werden tubuläre Gewebestützen (Stents) in das Hohlorgan eingesetzt. Sie dienen dazu, die verengte Stelle aufzuhalten oder die Funktion des verletzten Hohlorgans zu übernehmen um wieder einen normalen Durch- oder Abfluß von Körperflüssigkeiten zu ermöglichen. Weiterhin werden Stents zur Behandlung verstopfter oder verengter Blutgefäße als Gefäßstützen eingesetzt, die die verengte Stelle aufhalten und wieder einen normalen Blutfluß ermöglichen.

Stents sind üblicherweise zylinderförmige Gebilde aus einer Art Maschendraht (wire coil design) oder Röhren, die perforiert oder nicht perforiert sein können (slotted tube design). Gebräuchliche Stents sind zwischen 1 und 12 cm lang und im Durchmesser etwa 1-12 mm groß.

Die mechanischen Anforderungen an einen Stent sind widersprüchlich. Einerseits muß ein Stent hohe radiale Kräfte auf das zu stützende Hohlorgan ausüben. Andererseits ist es erforderlich, dass sich der Stent radial komprimieren lässt um ihn leicht in ein Hohlorgan einführen zu können ohne dabei die Gefäßwand bzw. das umliegende Gewebe zu verletzen.

Dieses Problem wurde dadurch gelöst, dass die Stents in komprimierter Form eingesetzt und erst an der richtigen Stelle aufgespannt werden. Im komprimierten Zustand ist der

**BEST AVAILABLE COPY**

Durchmesser kleiner als im expandierten Zustand. Dieser Vorgang lässt sich prinzipiell auch zur minimalinvasiven Entfernung des Stents nutzen. Ein mögliches Problem ist dabei jedoch, dass die üblicherweise eingesetzten metallischen Werkstoffe sich nicht immer vollständig gleichmäßig aufspannen bzw. wieder zusammenfalten lassen, was ein potentielles Verletzungsrisiko für das angrenzende Gewebe oder die Gefäßwand darstellt.

Zum minimalinvasiven Einsetzen eines Stents haben sich zwei verschiedene Technologien etabliert (Market report "US peripheral and vascular stent and AAA stent graft market" (Frost & Sullivan), 2001):

- Ballon expandierbare Stents (System besteht aus Ballon, Katheter, Stent)
- Selbst-expandierbare Stents (System besteht aus Hülse zum Einführen (protective sheath), Katheter, Stent);

Selbst-expandierende Stents bestehen aus einem Formgedächtnismaterial (SM-Material), wobei metallische SM-Materialien, wie Nitinol im Vordergrund stehen. Der Formgedächtniseffekt ist ein in den letzten Jahren mit großem Interesse untersuchter Effekt, der eine gezielte Formveränderung durch anlegen eines äußeren Reizes ermöglicht (zu Einzelheiten in dieser Hinsicht wird auf die bereits publizierte Literatur verwiesen, beispielsweise „Shape Memory Alloys“, Scientific American, Vol. 281 (1979), Seiten 74 - 82). Die Materialien sind in der Lage bei einer Temperaturerhöhung ihre Form gezielt zu ändern. Der Formgedächtniseffekt wird ausgelöst, um den Durchmesser des Stents „von selbst“ zu vergrößern und am Einsatzort zu fixieren.

Problematisch gestaltet sich, wie oben bereits angedeutet die Entfernung expandierter Stents. Wenn der Stent aus einem röhrenförmigen Hohlraum herausgezogen werden muß, besteht die Gefahr, dass dabei das umliegende Gewebe durch Abrasion verletzt wird, weil der Stent zu groß ist und scharfe Kanten aufweist. Der Formgedächtniseffekt wird daher auch angewendet, um den Durchmesser des Stents wieder zu verringern, wenn ein Stent wieder entfernt werden soll. Beispiele für entfernbarer Implantate (Stents) aus Formgedächtnis-Metallen sind im Stand der Technik bekannt: US 6413273 „Method and system for temporarily supporting a tubular organ“; US 6348067 „Method and system with shape memory heating apparatus for temporarily supporting a tubular organ“; US 5037427

"Method of implanting a stent within a tubular organ of a living body and of removing same"; US 5197978 "Removable heat-recoverable tissue supporting device".

Nitinol ist nicht einsetzbar bei einer Nickel-Allergie. Das Material ist außerdem sehr teuer und nur durch aufwendige Verfahren programmierbar. Dieses Programmierverfahren benötigt vergleichsweise hohe Temperaturen, so dass eine Programmierung im Körper nicht möglich ist. Das SM-Material wird daher außerhalb des Körpers programmiert, d.h. in seine temporäre Form gebracht. Nach dem Implantieren wird dann der Formgedächtniseffekt ausgelöst und der Stent expandiert, d.h. gewinnt seine permanente Form zurück. Eine Entfernung des Stents durch erneute Ausnutzung des Formgedächtniseffekts ist dann nicht möglich. Ein häufiges Problem bei metallischen Stents nicht nur im vaskulären Bereich ist darüber hinaus das Auftreten einer Restenose.

Andere metallische Stents aus SM-Materialien, beispielsweise aus der US 5197978, ermöglichen dagegen auch eine Ausnutzung des Formgedächtniseffekts zur Entfernung des Stents. Allerdings sind diese metallischen Werkstoffe in ihrer Herstellung sehr aufwendig und die Gewebeverträglichkeit ist nicht immer gesichert. Aufgrund der schlecht angepassten mechanischen Eigenschaften der Stents treten immer wieder Entzündungen und Schmerzen auf.

Der in US 5716410 "Temporary stent and method of use" beschriebene temporäre Stent ist eine Spirale aus einem Formgedächtniskunststoff (SMP). Das SMP-Material enthält einen eingebetteten Heizdraht. Der Heizdraht ist über einen Katheter-Schaft an einen elektrischen Kontroller angeschlossen, wobei das Schaftende als hohle Röhre über das eine Ende der Spirale gestülpt ist. Erwärmt man den implantierten Stent, der sich in seiner expandierten, temporären Form befindet, über die Schalttemperatur  $T_{trans}$ , so verkleinert sich der Durchmesser der Spirale. Hierdurch soll eine einfache Entfernung des Stents ermöglicht werden. Ein Nachteil der spiralen Struktur besteht darin, dass die radialen Kräfte zu gering sind, um röhrenförmige Hohlräume aufzudehnen. Die radialen Kräfte der Spirale verteilen sich nur über eine geringe Kontaktfläche zum Gewebe; es besteht die Gefahr einer lokalen mechanischen Überbelastung durch Druck, evtl. sogar einer Einschneidung ins Gewebe. Außerdem gestaltet sich die Befestigung des Katheter-Schafts (Heizelement) an den Heizdraht der implantierten Spirale als schwierig, weil der Katheter-Schaft erst über das eine Ende der Spirale übergestülpt werden muß.

In der US 4950258 wird ein Device zur Aufdehnung eines verengten Blutgefäßes beschrieben. Das Device besteht aus bioabbaubaren Polymeren basierend auf L-Lactid und / oder Glycoldid und liegt in Form einer Spirale oder eines Röhrchens vor. Durch den Formgedächtniseffekt vergrößert sich der Durchmesser, so dass ein Gefäß aufgeweitet werden kann. Ein Nachteil der verwendeten Materialien ist deren Versprödung beim Abbau und die Entstehung von Partikeln, die losgelöst vom Device zu Gefäßverstopfungen führen können.

Die EP 1033145 beschreibt ebenfalls bioabbaubare Stents aus Formgedächtnispolymeren zum Einsatz in Blutgefäßen, Lymphgefäßen, im Gallengang oder im Harnleiter. Der Stent besteht aus einem Garn aus Homo- oder Copolymeren oder aus deren Blends basierend auf L-Lactid, Glycoldid,  $\epsilon$ -Caprolacton, p-Dioxanon oder Trimethylencarbonat. Das Garn wird als Mono- oder Multifilament zu einer Maschenstruktur verwoben. Der Formgedächtniseffekt wird dazu genutzt, den Durchmesser des Stents zu vergrößern und am Einsatzort zu fixieren. Die Schalttemperatur ist eine Glastemperatur von nicht höher als 70 °C. Wirkstoffe oder Diagnostika können dem SMP zugemengt oder oberflächlich aufgetragen sein.

Die US 5964744 beschreibt Implantate wie z.B. Röhrchen und Katheter für den urogenitalen Bereich oder Magen-Darm Trakt aus polymeren Formgedächtnismaterialien, die ein hydrophiles Polymer enthalten. In einem wässrigen Medium nimmt das Material Feuchtigkeit auf, erweicht dadurch und ändert seine Form. Alternativ oder zusätzlich erweicht das Material beim Erwärmen. Beim uretheralen Stent wird der Effekt dazu genutzt, die geraden Enden des Stents am Einsatzort (z.B. Niere und Blase) zu verbiegen. Dadurch wird der uretherale Stent am Einsatzort fixiert, sodaß der Stent bei peristaltischen Bewegungen des Gewebes nicht verrutschen kann.

Die WO 02/41929 beschreibt röhrenförmige Gefäßimplantate mit Formgedächtnis, die z.B. auch als Gallengangstents geeignet sind. Das Material ist ein aliphatisches, polycarbonatbasiertes thermoplastisches Polyurethan mit biostabiler Eigenschaft.

Ein Nachteil der im Stand der Technik verwendeten Materialien ist, dass sie nicht abbaubar sind. Das Implantat muß in einem zweiten Eingriff aus dem Körper entfernt werden.

Die US 6245103 beschreibt bioabsorbierbare, selbst-expandierende Stents aus geflochtenen Filamenten. Dabei wird ein Stent unter Anwendung einer äußereren radialen Kraft komprimiert. Der Stent ist auf einem Katheter montiert und wird von einer äußeren Hülse unter Spannung im komprimierten Zustand gehalten. Drückt man den Stent aus dieser Anordnung heraus, vergrößert sich sein Durchmesser von selbst aufgrund der Rückstellkraft des elastischen Materials. Hierbei handelt es sich nicht um den Formgedächtniseffekt, der durch einen externen Stimulus, z.B. eine Temperaturerhöhung, ausgelöst wird.

Die US 6569191 beschreibt selbst-expandierende Stents aus bioabbaubaren verwobenen Fäden. Außen auf dem Stent sind mehrere Streifen aus einem elastischen, bioabbaubaren Polymer festgeklebt. Die Streifen haben Formgedächtniseigenschaften. Sie ziehen sich beim Erwärmen auf Körpertemperatur oder durch Aufnahme von Feuchtigkeit zusammen. Dadurch wird der Stent ebenfalls zusammengezogen; gleichzeitig vergrößert sich der Durchmesser des Stents. Die elastischen Streifen verstärken die radialen Kräfte des Stents nach außen hin. Die Streifen bestehen beispielsweise aus einem Formgedächtnispolymer basierend auf Milchsäure und/oder Glycolsäure.

Die im Stand der Technik verwendeten bioabbaubaren, d.h. i.d.R. hydrolysierbaren Materialien zeigen jedoch teilweise ein problematisches Abbauverhalten. So findet ein Abbau statt, der zur Erzeugung von kleinen Partikeln führt, die ein potentielles Risiko darstellen. Die Partikel können die Kanäle oder Röhren (z.B. Harnröhre) verstopfen. Darüber hinaus kann ein Abbau auch die Struktur/Natur eines Implantats so ändern, dass eine Unverträglichkeit mit Blut und/oder Gewebe auftritt.

Weitere Probleme die immer wieder auftreten, sind Schmerzen, die durch die unzureichende mechanische Anpassung des Stents an das umliegende Gewebe verursacht werden, sowie das Verrutschen des Stents.

#### Aufgabe der Erfindung

Da Stents aber einen immer weiteren Einsatzbereich in der Medizin erobert haben, sind Anstrengungen notwendig, die oben geschilderten Nachteile zu überwinden. Es werden

also Stents für den nicht-vaskulären oder vaskulären Einsatz gebraucht, die eine minimalinvasive Implantierung ebenso ermöglichen, wie einen Einsatz ohne dass ein Eingriff zur Entfernung notwendig ist, sowie einen biokompatiblen Abbau des Materials. Die Materialien für den Stent sollten darüber hinaus an den jeweiligen Einsatzort anpassbar sein, z.B. im Hinblick auf variierende mechanische Beanspruchungen. Die Materialien sollten bevorzugt noch eine weitere Funktionalisierung des Stents ermöglichen, z.B. durch Einbettung weiterer medizinisch nützlicher Stoffe.

Um die Nachteile des St. d. Techniks zu überwinden wird benötigt:

- ein einfaches Verfahren welches die minimalinvasive Implantation eines Stents ermöglicht,
- ein Stent, der sich ohne Beeinträchtigung des umliegenden Gewebes abbaut, wobei gleichzeitig eine ausreichende mechanische Festigkeit über den beabsichtigten Einsatzzeitraum gesichert ist und wobei die Abbauprodukte keine Nachteiligen Wirkungen ausüben,
- ein Verfahren zur Herstellung und Programmierung eines solchen Stents

#### Kurze Beschreibung der Erfindung

Diese Aufgabe wird durch den Gegenstand der vorliegenden Erfindung gelöst, so wie er in den Ansprüchen definiert ist. Diese Stents umfassen ein Formgedächtnis-Material (SMP-Material), bevorzugt ein bioabbaubares SMP-Material, bevorzugt ein SMP-Material, das einen thermisch induzierten oder Licht induzierten Formgedächtniseffekt zeigt. Die erfindungsgemäß einzusetzenden SMP-Materialien können eine oder zwei Formen im Gedächtnis haben. Bevorzugte Ausführungsformen sind in den Untersansprüchen definiert.

Derartige Stents lösen die oben angesprochenen Probleme, entweder insgesamt oder doch zumindest teilweise. Somit stellt die vorliegende Erfindung Stents zur Verfügung, umfassend ein SMP-Material, die durch Einsatz des Formgedächtniseffekts minimalinvasiv und ätraumatisch eingeführt werden können, die in ihrem Abbauverhalten gewebe- und ggf. hämokompatibel sind und eine ausreichende Festigkeit/Stabilität besitzen, so dass sie trotz des stattfindenen Abbaus eine ausreichende Stabilität zeigen. Derartige Stents, hergestellt mit den erfindungsgemäß einzusetzenden Materialien zeigen insbesondere einen

partikelfreies Abbauverhalten. Dies ist wichtig, da Partikel, die während eines Abbaus entstehen zu Problemen führen können, wie Verstopfung oder Verletzung von Harnleitern usw. Die Stents der vorliegenden Erfindung jedoch zeigen derartige Probleme nicht. Sollten beim Abbau trotzdem einmal Partikel entstehen, so wären diese relativ unproblematisch, da sie in der Form von Hydrogelpartikeln vorliegen, die weich und elastisch sind, so dass die oben geschilderten Probleme nicht auftreten.

Da die Stents in ihrer temporären Form vor der Platzierung im Körper vorliegen müssen sie bei ausreichend niedrigen Temperaturen bzw. ausreichend geschützt vor Bestrahlung gelagert werden, auch während des Transports, um ein ungewolltes Auslösen des Formgedächtniseffekts zu verhindern.

#### Kurze Beschreibung der Figuren

Figur 1 zeigt schematisch den Größenunterschied zwischen der permanenten und der temporären Form des Stents der Erfindung.

Figur 2 zeigt eine schematische Darstellung der Arbeitsschritte zur Einbringung des Stents. Dabei stellt der hellgraue Teil den Stent, der dunkelgraue Teil den Ballon des Katheters und der schwarze Teil den Katheter dar.

Figur 3 zeigt schematisch ein bekanntes Verfahren zur Programmierung eines Stents (vgl. US 5591222)

#### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

In bevorzugten Ausführungsformen wird die Aufgabe durch einen Stent aus SMP gelöst, dadurch gekennzeichnet, dass

- der Stent in seiner temporären Form auf einem temperierbaren oder mit einer geeigneten Lichtquelle ausgestattetem Ballonkatheter vormontiert ist,
- der Durchmesser der temporären Form kleiner ist als in der permanenten Form (vgl. Figur 1),
- die permanente Form als Gewebestütze fungiert ,

- das SMP eine Schalttemperatur von 40 °C und höher oder einen Schaltwellenlängenbereich von 260 nm oder länger besitzt,
- der Stent in seiner komprimierten, temporären Form minimalinvasiv implantiert werden kann und seine gewünschte permanente Form erst gezielt durch den SM Effekt am Einsatzort einnimmt,
- die Erwärmung des Stents auf oder über seine Schalttemperatur entweder über eine Wärmequelle oder durch Bestrahlung mit IR- oder NIR-Licht oder durch Anlegen eines oszillierenden elektrischen Feldes erfolgen kann.
- für den Stent ein bioabbaubares SMP-Material verwendet wird, sodaß eine nachträgliche Entfernung des Stents entfällt.

Ein mögliches Verfahren zum minimalinvasiven Einsetzen eines Stents, umfasst die folgenden Schritte (Figur 2)

1. der auf einem temperierbaren Ballonkatheter vorgesehene Stent wird in das tubuläre, nicht-vaskuläre Organ minimalinvasiv eingeführt
2. der platzierte Stent wird mittels Katheter über seine  $T_{trans}$  (mindestens 40 °C) erwärmt (Ballon füllt sich mit warmem Wasser (Flüssigkeit) oder Gas) oder mit Licht einer Wellenlänge kleiner 260 nm bestrahlt. Hierbei expandiert der Stent und weitet sich
3. der Stent liegt nun in seiner permanenten Form vor (gedehnt) und der Ballonkatheter kann entfernt werden

Verfahren zur Programmierung des erfindungsgemäßen Stents (Figur 3)

1. Der erfindungsgemäße Stent wird auf während der Programmierung auf einen Durchmesser gebracht der kleiner als der ursprüngliche Durchmesser ist. Hierzu wird eine geeignetes Werkzeug, das in Figur 3 dargestellt ist, verwendet. Dieses Programmierungswerkzeug besteht aus einem thermostatierbaren Block, welcher aus einer Röhre mit zwei unterschiedlichen Durchmessern ( $ID_1$  und  $ID_2$ ) enthält. Hierbei gelte  $ID_1 > ID_2$ .
2. Der Stent wird in seiner unprogrammierten (permanenten) Form in den linken Teil des Werkzeuges eingeführt. Hierbei soll der Außendurchmesser  $DS_1$  des zu programmierenden Stents nur geringfügig kleiner sein als der Innendurchmesser  $ID_1$  des Werkzeuges.
3. Das Werkzeug nach Figur 3 wird auf eine Temperatur größer  $T_{trans}$  erwärmt.

4. Der auf eine Temperatur größer  $T_{trans}$  erwärmte Stent wird mit Hilfe eines Führungsdrähtes oder einer Führungsschnur in den rechten Bereich des Werkzeuges gezogen. Hierbei nimmt der Außendurchmesser des Stents auf  $DS_2$  ab und der Stent erhält seine temporäre Form.

5. Das Werkzeug nach Figur 3 wird auf eine Temperatur kleiner  $T_{trans}$  abgekühlt. Hierdurch wird die temporäre Form des Stents fixiert.

6. Der auf eine Temperatur kleiner  $T_{trans}$  gekühlte Stent wird mit Hilfe eines Führungsdrähtes oder einer Führungsschnur aus dem Werkzeug gezogen und kann auf einen geeigneten Katheter montiert werden.

Im folgenden wird die vorliegende Erfindung weiter beschrieben.

Der Stent der vorliegenden Erfindung umfasst ein SMP-Material. Geeignet sind Thermoplasten, Blends und Netzwerke. Auch Komposite aus bioabbaubaren SMP mit anorganischen, abbaubaren Nanopartikeln sind geeignet. Bevorzugt ist in das SMP-Material kein Heizelement eingebettet. Der Formgedächtniseffekt kann thermisch mit Hilfe eines beheizbaren Mediums, durch Anwendung von IR- oder NIR-Strahlung, durch Anlegen eines oszillierenden elektrischen Feldes oder durch UV-Bestrahlung ausgelöst werden.

Mit der Definition, dass der erfindungsgemäße Stent ein SMP-Material umfasst soll definiert werden, dass der Stent einerseits im wesentlichen aus einem SMP-Material besteht, aber dass andererseits der Stent auch ein Grundgerüst aus einem bioabbaubaren Kunststoff umfassen kann, eingebettet bzw. beschichtet mit einem SMP-Material. Diese beiden wesentlichen Konstruktionen bieten die folgenden Vorteile.

Stents, die im wesentlichen aus SMP-Materialien bestehen verwenden das SMP-Material, um die mechanischen Eigenschaften des Stents zu bestimmen. Dadurch, dass die im folgenden beschriebenen Materialien dazu eingesetzt werden, wird eine gute Gewebeverträglichkeit gesichert. Weiter können derartige Stents, wie oben beschrieben minimalinvasiv implantiert und wieder entfernt werden. Die SMP-Materialien können weiterhin relativ einfach verarbeitet werden, was die Herstellung erleichtert. Schließlich können die SMP-Materialien noch mit weiteren Stoffen compoundiert oder beschichtet werden, so dass eine weitere Funktionalisierung möglich ist. In diesem Zusammenhang wird auf die folgenden Ausführungen verwiesen.

Die zweite prinzipiell mögliche Ausführungsform ist ein Stent, der ein Grundgerüst umfasst, wie beispielsweise eine „Maschendrahtkonstruktion“ oder eine verformbare Röhre. Diese Grundgerüste sind mit einem SMP-Material beschichtet bzw. in dieses eingebettet. Insbesondere mit Maschendrahtkonstruktionen hat es sich gezeigt, dass die SMP-Materialien eine ausreichend große Kraft ausüben können, um das Grundgerüst zu verformen, wenn der Formgedächtniseffekt ausgelöst wird. Diese Ausführungsform erlaubt es also die positiven Eigenschaften der konventionellen Stents mit den oben geschilderten positiven Effekten der SMP-Materialien zu kombinieren. Insbesondere können so Stents mit einer sehr hohen mechanischen Widerstandsfähigkeit erhalten werden, da dass Grundgerüst dazu beiträgt. Daher eignet sich diese Ausführungsform insbesondere für Stents, die starker mechanischer Beanspruchung ausgesetzt werden. Weiterhin ermöglicht der Einsatz des Grundgerüsts die Einsatzmenge an SMP-Materialien zu verringern, was Kosten sparen kann.

Wenn das Grundgerüst aus einem metallischen Material besteht, dann bevorzugt aus bioabbaubaren Metallen wie Magnesium oder Magnesium-Legierungen.

Derartige Stents in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung ermöglichen eine sichere Platzierung des Stents und ein verträgliches Abbauverhalten. In einer Alternative zeigt der erfundungsgemäße Stent üblicherweise ein Verhalten, nach Platzierung, in Übereinstimmung mit einem 3-Phasen-Modell.

Die beabsichtigte Verwendung des Stents bestimmt dabei dessen Ausgestaltung, beispielsweise Oberflächenbeschaffenheit (Mikrostrukturierung) oder Vorliegen von Beschichtungen etc..

Prinzipiell sind dabei die folgenden Ausgestaltungen möglich.

Die Oberfläche des Stents ist kompatibel im Hinblick auf die physiologische Umgebung am Einsatzort ausgestaltet, durch geeignete Beschichtung (z.B. Hydrogel-Beschichtung) oder Oberflächenmikrostrukturierung. Beim Stent-Design müssen die Rahmenbedingungen wie pH Wert und Keimzahl je nach Einsatzort berücksichtigt werden.

Anschließend erfolgt eine Besiedelung der Oberfläche mit Endothelzellen, was ggf. durch eine entsprechende Modifikation der Oberfläche (z.B. Beschichtung) unterstützt werden kann. Damit wird der Stent langsam mit Endothelzellen überwachsen.

Bei vaskuläre Stents ist die Oberfläche des Stents ist hämokompatibel ausgestaltet, durch geeignete Beschichtung (z.B. Hydrogel-Beschichtung) oder Oberflächenmikrostrukturierung, so dass der Stent die vergleichsweise kurze Zeit nach Platzierung im vollen Blutkontakt ohne Beeinträchtigung des Organismus ermöglicht. Anschließend erfolgt, wie oben ausgeführt, die Besiedelung der Oberfläche, so dass der Stent langsam in die Gefäßwand aufgenommen wird.

Schließlich setzt der üblicherweise hydrolytische Abbau ein, der Stent degradiert im Kontakt mit dem Weichgewebe aber übt aufgrund des oben beschriebenen Abbauverhaltens (partikelfreier Abbau, mechanische Stabilität wird durch Abbau über eine lange Zeit nicht beeinträchtigt) weiter die gewünschte Stützwirkung aus.

Eine andere Alternative ist, dass der Stent nach Platzierung außerhalb der Endothelschicht verbleiben soll, was durch geeignete Maßnahmen, wie Auswahl der Oberfläche, Segmentauswahl für die SMP-Materialien etc. erreicht werden kann.

Im folgenden werden geeignete Materialien für die Stents der vorliegenden Erfindung beschrieben.

SMP-Materialien im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Materialien, die durch ihre chemisch-physikalische Struktur in der Lage sind, gezielte Formänderungen durchzuführen. Die Materialien besitzen neben ihrer eigentlichen permanenten Form eine weitere Form, die dem Material temporär aufgeprägt werden kann. Solche Materialien sind durch zwei strukturelle Merkmale charakterisiert: Netzpunkte (physikalisch oder kovalent) und Schaltsegmente.

SMP mit thermisch induziertem Formgedächtniseffekt besitzen mindestens ein Schaltsegment mit einer Übergangstemperatur als Schalttemperatur. Die Schaltsegmente bilden temporäre Vernetzungsstellen, die sich beim Erwärmen oberhalb der Übergangstemperatur lösen und beim Abkühlen erneut bilden. Die Übergangstemperatur

kann eine Glastemperatur  $T_g$  amorpher Bereiche oder Schmelztemperatur  $T_m$  kristalliner Bereiche sein. Sie wird im folgenden verallgemeinert als  $T_{trans}$  bezeichnet.

Oberhalb von  $T_{trans}$  befindet sich das Material im amorphen Zustand und ist elastisch. Wird also eine Probe über die Übergangstemperatur  $T_{trans}$  erwärmt, im flexiblen Zustand dann deformiert und wieder unter die Übergangstemperatur abgekühlt, so werden die Kettensegmente durch Einfrieren von Freiheitsgraden im deformierten Zustand fixiert (Programmierung). Es werden temporäre Vernetzungsstellen (nichtkovalent) geformt, so dass die Probe auch ohne äußere Last nicht mehr in ihre ursprüngliche Form zurück kehren kann. Beim erneuten Erwärmen auf eine Temperatur oberhalb der Übergangstemperatur werden diese temporären Vernetzungsstellen wieder aufgelöst und die Probe kehrt zu ihrer ursprünglichen Form zurück. Durch erneutes Programmieren kann die temporäre Form wieder hergestellt werden. Die Genauigkeit, mit der die ursprüngliche Form wieder erhalten wird, wird als Rückstellverhältnis bezeichnet.

In photoschaltbaren SMP übernehmen photoreaktive Gruppen, die sich durch Bestrahlung mit Licht reversibel miteinander verknüpfen lassen, die Funktion des Schaltsegments. Die Programmierung einer temporären Form und Wiederherstellung der permanenten Form erfolgt in diesem Fall durch Bestrahlung ohne dass eine Temperaturänderung erforderlich ist.

Prinzipiell sind alle SMP-Materialien zur Herstellung von Stents einsetzbar. Beispielhaft kann hier auf die Materialien und die Herstellungsverfahren verwiesen werden, die in den folgenden Anmeldungen beschrieben sind, die hier durch Verweis direkt mit zum Inhalt der vorliegenden Anmeldung gehören:

Deutsche Patentanmeldungen: 10208211.1, 10215858.4, 10217351.4, 10217350.8, 10228120.3, 10253391.1, 10300271.5, 10316573.8

Europäische Patentanmeldungen: 99934294.2, 99908402.3

SMP-Materialien mit zwei Formen im Gedächtnis sind im US Patent 6,388,043 beschrieben, das hier durch Verweis mit umfasst ist.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Stents können thermoplastische Elastomere verwendet werden. Geeignete thermoplastische Elastomere zeichnen sich durch mindestens zwei Übergangstemperaturen aus. Die höhere Übergangstemperatur kann den physikalischen Netzpunkten, die die permanente Form des Stents bestimmen, zugeordnet werden. Die niedrigere Übergangstemperatur, bei welcher der Formgedächtniseffekt ausgelöst werden kann, kann den Schaltsegmenten zugeordnet werden (Schalttemperatur,  $T_{trans}$ ). Bei geeigneten thermoplastischen Elastomeren liegt die Schalttemperatur typischerweise etwa 3 bis 20 °C oberhalb der Körpertemperatur.

Beispiele für thermoplastische Elastomere sind Multiblockcopolymere. Bevorzugte Multiblockcopolymere sind zusammengesetzt aus den Blöcken (Makrodiolen) bestehend aus  $\alpha,\omega$ -Diol-Polymeren von Poly( $\epsilon$ -caprolacton) (PCL), Poly(ethylen glycol) (PEG), Poly(pentadecalacton), Poly(ethylenoxid), Poly(propylenoxid), Poly(propylenglycol), Poly(tetrahydrofuran), Poly(dioxanon), Poly(lactid), Poly(glycolid) und Poly(lactid-*ran*-glycolid) oder aus  $\alpha,\omega$ -Diol-Copolymeren der Monomere, auf denen die oben genannten Verbindungen basieren, in einem Molekulargewichtsbereich  $M_n$  von 250 bis 500 000 g/mol. Zwei unterschiedliche Makrodiole werden mit Hilfe eines geeigneten bifunktionellen Kopplungsreagenz (im speziellen ein aliphatisches oder aromatisches Diisocyanat oder Disäurechlorid oder Phosgen) zu einem thermoplastischen Elastomer mit Molekulargewichten  $M_n$  im Bereich von 500 bis 50 000 000 g/mol verknüpft. In einem phasensegregierten Polymer kann bei jedem der Blöcke des o. g. Polymers unabhängig vom anderen Block eine Phase mit mindestens einem thermischen Übergang (Glas- oder Schmelzübergang) zugeordnet werden.

Besonders bevorzugt sind Multiblockcopolymere aus Makrodiolen basierend auf Pentadecalacton (PDL) und  $\epsilon$ -Caprolacton (PCL) und einem Diisocyanat. Die Schalttemperatur – hier eine Schmelztemperatur – kann über die Blocklänge des PCLs im Bereich zwischen ca. 30 und 55 °C eingestellt werden. Die physikalischen Netzpunkte zur Fixierung der permanenten Form des Stents werden von einer zweiten kristallinen Phase mit einem Schmelzpunkt im Bereich von 87 – 95 °C gebildet. Auch Blends aus Multiblockcopolymeren sind geeignet. Durch das Mischungsverhältnis lassen sich die Übergangstemperaturen gezielt einstellen.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Stents können auch Polymernetzwerke verwendet werden. Geeignete Polymernetzwerke zeichnen sich durch kovalente Netzpunkte und mindestens einem Schaltsegment mit mindestens einer Übergangstemperatur aus. Die kovalenten Netzpunkte bestimmen die permanente Form des Stents. Bei geeigneten Polymernetzwerken liegt die Schalttemperatur, bei welcher der Formgedächtniseffekt ausgelöst werden kann, typischerweise etwa 3 bis 20 °C oberhalb der Körpertemperatur.

Zur Herstellung eines kovalenten Polymernetzwerks wird eines der im obigen Abschnitt beschriebenen Makrodiole mit Hilfe eines multifunktionellen Kopplungsreagens vernetzt. Dieses Kopplungsreagenz kann eine mindestens trifunktionelle, niedermolekulare Verbindung oder ein multifunktionales Polymer sein. Im Falle des Polymers kann es sich um ein Sternpolymer mit mindestens drei Armen, ein graft-Polymer mit mindestens zwei Seitenketten, ein hyperverzweigtes Polymer oder um eine dendritische Struktur handeln. Sowohl im Falle der niedermolekularen als auch der polymeren Verbindungen müssen die Endgruppen zur Reaktion mit den Diolen befähigt sein. Im speziellen können hierfür Isocyanatgruppen verwendet werden (Polyurethan-Netzwerke).

Insbesondere bevorzugt sind amorphe Polyurethannetzwerke aus Triolen und/oder Tetrolen und Diisocyanat. Die Darstellung sternförmiger Präpolymere wie Oligo[(*rac*-lactat)-co-glykolat]triol oder -tetrol erfolgt durch die ringöffnende Copolymerisation von *rac*-Dilactid und Diglykolid in der Schmelze der Monomere mit hydroxyfunktionellen Initiatoren unter Zusatz des Katalysators Dibutylzinn(IV)oxid (DBTO). Als Initiatoren der ringöffnenden Polymerisation werden Ethylenglykol, 1,1,1-Tris(hydroxy-methyl)ethan bzw. Pentaerythrit eingesetzt. Analog werden Oligo(lactat-co-hydroxycaproat)tetrole und Oligo(lactat-hydroxyethoxyacetat)tetrole sowie [Oligo(propylenglycol)-block-oligo(*rac*-lactat)-co-glycolat]trirole hergestellt. Die erfindungsgemäßen Netzwerke können einfach durch Umsetzung der Präpolymere mit Diisocyanat, z.B. einem Isomerengemisch aus 2,2,4- und 2,4,4-Trimethylhexan-1,6-diisocyanat (TMDI), in Lösung, z.B. in Dichloromethan, und anschließender Trocknung erhalten werden.

Weiterhin können die im obigen Abschnitt beschriebenen Makrodiole zu entsprechenden  $\alpha,\omega$ -Divinylverbindungen funktionalisiert werden, die thermisch oder photochemisch vernetzt werden können. Die Funktionalisierung erlaubt bevorzugt eine kovalente Verknüpfung der Makromonomere durch Reaktionen, die keine Nebenprodukte ergeben.



Bevorzugt wird diese Funktionalisierung durch ethylenisch ungesättigte Einheiten zur Verfügung gestellt, insbesondere bevorzugt durch Acrylatgruppen und Methacrylatgruppen, wobei letztere insbesondere bevorzugt sind. Hierbei kann im speziellen die Umsetzung zu  $\alpha,\omega$ -Makrodimethacrylaten, bzw. Makrodiacrylaten durch die Reaktion mit den entsprechenden Säurechloriden in Gegenwart einer geeigneten Base durchgeführt werden. Die Netzwerke werden erhalten durch das Vernetzen der endgruppenfunktionalisierten Makromonomere. Diese Vernetzung kann erreicht werden durch das Bestrahlen der Schmelze, umfassend die endgruppenfunktionalisierte Makromonomerkomponente und ggf. ein niedermolekulares Comonomer, wie nachfolgend erläutert wird. Geeignete Verfahrensbedingungen dafür sind das Bestrahlen der Mischung in Schmelze, vorzugsweise bei Temperaturen im Bereich von 40 bis 100 °C, mit Licht einer Wellenlänge von vorzugsweise 308 nm. Alternativ ist eine Wärmevernetzung möglich wenn ein entsprechendes Initiatorsystem eingesetzt wird.

Werden die oben beschriebenen Makromonomere vernetzt, so entstehen Netzwerke mit einer einheitlichen Struktur, wenn lediglich eine Art an Makromonomer eingesetzt wird. Werden zwei Arten an Monomeren eingesetzt, so werden Netzwerke vom AB-Typ erhalten. Solche Netzwerke vom AB-Typ können auch erhalten werden, wenn die funktionalisierten Makromonomere mit geeigneten niedermolekularen oder oligomeren Verbindungen copolymerisiert werden. Sind die Makromonomere mit Acrylatgruppen oder Methacrylatgruppen funktionalisiert, so sind geeignete Verbindungen, die copolymerisiert werden können, niedermolekulare Acrylate, Methacrylate, Diacrylate oder Dimethacrylate. Bevorzugte Verbindungen dieser Art sind Acrylate, wie Butylacrylat oder Hexylacrylat, und Methacrylate, wie Methylmethacrylat und Hydroxyethylmethacrylat.

Diese Verbindungen, die mit den Makromonomeren copolymerisiert werden können, können in einer Menge von 5 bis 70 Gew.-%, bezogen auf das Netzwerk aus Makromonomer und der niedermolekularen Verbindung vorliegen, bevorzugt in einer Menge von 15 bis 60 Gew.-%. Der Einbau von variierenden Mengen der niedermolekularen Verbindung erfolgt durch Zugabe entsprechender Mengen an Verbindung zur zu vernetzenden Mischung. Der Einbau der niedermolekularen Verbindung in das Netzwerk erfolgt in einer Menge, die der in der Vernetzungsmischung enthaltenen Menge entspricht.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Makromonomere werden im folgenden detailliert beschrieben.

Durch Variation des Molgewichtes der Makrodiole lassen sich Netzwerke mit unterschiedlichen Vernetzungsdichten (bzw. Segmentlängen) und mechanischen Eigenschaften erzielen. Die kovalent zu vernetzenden Makromonomere weisen bevorzugt ein Zahlenmittel des Molgewichts, bestimmt durch GPC-Analyse von 2000 bis 30000 g/mol, bevorzugt von 5000 bis 20000 g/mol und insbesondere bevorzugt von 7500 bis 15000 g/mol auf. Die kovalent zu vernetzenden Makromonomere weisen bevorzugt an beiden Enden der Makromonomerkette eine Methacrylatgruppe auf. Eine derartige Funktionalisierung erlaubt die Vernetzung der Makromonomere durch einfache Photoinitiation (Bestrahlung).

Die Makromonomere sind bevorzugt Polyestermakromonomere, insbesondere bevorzugt Polyestermakromonomere auf der Basis von  $\epsilon$ -Caprolacton. Andere mögliche Polyestermakromonomere basieren auf Lactideinheiten, Glycolideinheiten, p-Dioxanoneinheiten und deren Mischungen und Mischungen mit  $\epsilon$ -Caprolactoneinheiten, wobei Polyestermakromonomere mit Caprolactoneinheiten insbesondere bevorzugt sind. Bevorzugte Polyestermakromonomere sind weiterhin Poly(caprolacton-co-glycold) und Poly(caprolacton-co-lactid). Über das Mengenverhältnis der Comonomere lässt sich die Übergangstemperatur einstellen, ebenso wie Abbaugeschwindigkeit.

Insbesondere bevorzugt sind die erfindungsgemäß einzusetzenden Makromonomere Polyester, umfassend die vernetzbaren Endgruppen. Ein insbesondere bevorzugter, erfindungsgemäß einzusetzender Polyester ist ein Polyester auf der Basis von  $\epsilon$ -Caprolacton oder Pentadecalacton, für den die oben aufgeführten Angaben über das Molgewicht gelten. Die Herstellung eines solchen Polyestermakromonomeren, an den Enden funktionalisiert, bevorzugt mit Methacrylatgruppen, kann durch einfache Synthesen, die dem Fachmann bekannt sind hergestellt werden. Diese Netzwerke, ohne Berücksichtigung der weiteren wesentlichen polymeren Komponente der vorliegenden Erfindung, zeigen semikristalline Eigenschaften und weisen einen Schmelzpunkt der Polyesterkomponente auf (bestimmbar durch DSC-Messungen), der abhängig von der Art der eingesetzten Polyesterkomponente ist und darüber somit auch steuerbar ist. Bekanntermaßen liegt diese Temperatur ( $T_m$ ) für Segmente basierend auf

Caprolactoneinheiten zwischen 30 und 60 °C in Abhängigkeit von der Molmasse des Makromonomers.

Ein bevorzugtes Netzwerk mit einer Schmelztemperatur als Schalttemperatur basiert auf dem Makromonomer Poly(caprolacton-co-glycoldimethacrylat). Das Makromonomer kann als solches umgesetzt oder mit n-Butylacrylat zum AB-Netzwerk copolymerisiert werden. Die permanente Form des Stents wird durch kovalente Netzpunkte bestimmt. Das Netzwerk zeichnet sich durch eine kristalline Phase aus, deren Schmelztemperatur z.B. durch das Comonomerverhältnis von Caprolacton zu Glycoldimethacrylat gezielt im Bereich von 20 bis 57 °C eingestellt werden kann. n-Butylacrylat als Comonomer kann z.B. zur Optimierung der mechanischen Eigenschaften des Stents verwendet werden.

Ein weiteres bevorzugtes Netzwerk mit einer Glastemperatur als Schalttemperatur wird erhalten aus einem ABA Triblockdimethacrylat als Makromonomer, gekennzeichnet durch einen Mittelblock B aus Polypropylenoxid und Endblöcken A aus Poly(rac-lactid). Die amorphen Netzwerke weisen einen sehr breiten Schalttemperaturbereich auf.

Zur Herstellung von Stents mit zwei Formen im Gedächtnis sind Netzwerke mit zwei Übergangstemperaturen geeignet, wie beispielsweise interpenetrierende Netzwerke (IPNs). Das kovalente Netzwerk basiert auf Poly(caprolacton)-dimethacrylat als Makromonomer; die interpenetrierende Komponente ist ein Multiblockcopolymer aus Makrodiolen basierend auf Pentadecalacton (PDL) und ε-Caprolacton (PCL) und einem Diisocyanat. Die permanente Form des Materials wird durch die kovalenten Netzpunkte bestimmt. Die beiden Übergangstemperaturen – Schmelztemperaturen der kristallinen Phasen – lassen sich als Schalttemperaturen für jeweils eine temporäre Form nutzen. Die untere Schalttemperatur  $T_{trans}$  1 kann über die Blocklänge des PCLs im Bereich zwischen ca. 30 und 55 °C eingestellt werden. Die obere Schalttemperatur  $T_{trans}$  2 liegt im Bereich von 87 – 95 °C.

Weiterhin können zur Herstellung der erfindungsgemäßen Stents photosensitive Netzwerke verwendet werden. Geeignete photosensitive Netzwerke sind amorph und zeichnen sich durch kovalente Netzpunkte aus, die die permanente Form des Stents bestimmen. Ein weiteres Merkmal ist eine photoreaktive Komponente bzw. eine durch Licht reversibel schaltbare Einheit, die die temporäre Form des Stents bestimmt.

Im Falle der photosensitiven Polymere wird ein geeignetes Netzwerk verwendet, welches entlang der amorphen Kettensegmente photosensitive Substituenten enthält. Bei UV-Bestrahlung sind diese Gruppen fähig, kovalente Bindungen miteinander einzugehen. Deformiert man das Material und bestrahlt es mit Licht einer geeigneten Wellenlänge  $\lambda_1$ , wird das ursprüngliche Netzwerk zusätzlich quervernetzt. Aufgrund der Vernetzung erreicht man eine temporäre Fixierung des Materials im deformierten Zustand (Programmierung). Da die Photovernetzung reversibel ist, lässt sich durch erneutes Bestrahlen mit Licht einer anderen Wellenlänge  $\lambda_2$  die Vernetzung wieder lösen und somit die ursprüngliche Form des Materials wieder abrufen (Wiederherstellung). Ein solcher photomechanischer Zyklus lässt sich beliebig oft wiederholen. Die Basis der photosensitiven Materialien ist ein weitmaschiges Polymerennetzwerk, das, wie vorstehend ausgeführt, transparent im Hinblick auf die zur Auslösung der Formveränderung gedachten Strahlung ist, d.h. bevorzugt eine UV-transparente Matrix bildet. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Netzwerke der vorliegenden Erfindung basierend auf niedermolekularen Acrylaten und Methacrylaten, die sich radikalisch polymerisieren lassen, insbesondere C1-C6-(Meth)Acrylate und Hydroxyderivate, wobei Hydroxyethylacrylat, Hydroxypropylmethacrylat, Hydroxypropylacrylat, Poly(ethylenglycol)methacrylat und n-Butylacrylat bevorzugt sind; vorzugsweise werden n-Butylacrylat und Hydroxyethylmethacrylat verwendet.

Als Comonomer zur Herstellung der polymeren Netzwerke der vorliegenden Erfindung wird eine Komponente eingesetzt, die für die Vernetzung der Segmente verantwortlich ist. Die chemische Natur dieser Komponente hängt natürlich von der Natur der Monomere ab.

Für die bevorzugten Netzwerke auf der Basis der oben als bevorzugt beschriebenen Acrylatmonomere sind geeignete Vernetzer bifunktionelle Acrylatverbindungen, die mit den Ausgangsmaterialien für die Kettensegmente geeignet reaktiv sind, so dass sie gemeinsam umgesetzt werden können. Derartige Vernetzer umfassen kurze, bifunktionelle Vernetzer, wie Ethylendiacyrat, niedermolekulare bi- oder polyfunktionelle Vernetzer, oligomere, lineare Diacrylatvernetzer, wie Poly(oxyethylen)diacrylaten oder Poly(oxypropylen)diacrylaten, und verzweigte Oligomere oder Polymere mit Acrylatendgruppen.

Als weitere Komponente umfasst das erfindungsgemäße Netzwerk eine photoreaktive Komponente (Gruppe), die für die Auslösung der gezielt steuerbaren Formveränderung mitverantwortlich ist. Diese photoreaktive Gruppe ist eine Einheit, die durch Anregung mit einer geeigneten Lichtstrahlung, bevorzugt UV-Strahlung zu einer reversiblen Reaktion fähig ist (mit einer zweiten photoreaktiven Gruppe), die zur Erzeugung oder Lösung von kovalenten Bindungen führt. Bevorzugte photoreaktive Gruppen sind solche, die zu einer reversiblen Photodimerisierung fähig sind. Als photoreaktive Komponenten in den erfindungsgemäßen photosensitiven Netzwerken dienen bevorzugt verschiedene Zimtsäureester (Cinnamate, CA) und Cinnamylacrylsäureester (Cinnamylacrylate, CAA).

Es ist bekannt, dass Zimtsäure und ihre Derivate unter UV-Licht von etwa 300 nm unter Ausbildung eines Cyclobutans dimerisieren. Die Dimere lassen sich wieder spalten, wenn mit UV-Licht einer kleineren Wellenlänge von etwa 240 nm bestrahlt wird. Die Absorptionsmaxima lassen sich durch Substituenten am Phenylring verschieben, verbleiben aber stets im UV-Bereich. Weitere Derivate, die sich photodimerisieren lassen, sind 1,3-Diphenyl-2-propen-1-on (Chalkon), Cinnamylacrylsäure, 4-Methylcoumarin, verschiedene ortho-substituierte Zimtsäuren, Cinammyloxsilane (Silylether des Zimtalkohols).

Bei der Photodimerisierung von Zimtsäure und ähnlichen Derivaten handelt es sich um eine [2+2] Cycloaddition der Doppelbindungen zu einem Cyclobutanderivat. Sowohl die E- als auch Z-Isomere sind in der Lage, diese Reaktion einzugehen. Unter Bestrahlung läuft die E/Z-Isomerisierung in Konkurrenz zur Cycloaddition ab. Im kristallinen Zustand ist die E/Z-Isomerisierung jedoch gehindert. Aufgrund der verschiedenen Anordnungsmöglichkeiten der Isomere zueinander sind theoretisch 11 verschiedene stereoisomere Produkte (Truxillsäuren, Truxinsäuren) möglich. Der für die Reaktion erforderliche Abstand der Doppelbindungen zweier Zimtsäuregruppen beträgt etwa 4 Å.

Die Netzwerke zeichnen sich durch die folgenden Eigenschaften aus:

Insgesamt sind die Netzwerke gute SMP-Materialien, mit hohen Rückstellwerten, d.h. die ursprüngliche Form wird auch bei mehrfachem Durchlaufen eines Zyklus an Formänderungen zu einem hohen Prozentsatz, üblicherweise oberhalb von 90%, erneut erhalten. Dabei tritt auch kein nachteiliger Verlust an mechanischen Eigenschaftswerten auf.

Da die oben genannten Materialien auf aliphatischen Polyester basieren, sind die eingesetzten SMP-Materialien hydrolysierbar bzw. bioabbaubar. Überraschender Weise hat sich gezeigt, dass diese Materialien sich einerseits in biokompatibler Weise zersetzen (d.h. die Abbauprodukte sind nicht toxisch) und dabei gleichzeitig während des Abbauvorgangs die mechanische Integrität des Stents erhalten bleibt, was eine ausreichend lange Funktionalität des Stents sichert.

Zur Steigerung der Hämokompatibilität kann die chemische Struktur der erfindungsgemäß eingesetzten SMP-Materialien modifiziert werden, z.B. durch den Einbau der oben genannten Poly- oder Oligoethereinheiten.

#### Verarbeitung der Polymere zu Stents

Zur Verarbeitung von thermoplastischen Elastomeren zu Stents beispielsweise in Form einer Hohlröhre o. ä. (Figur 1) können alle üblichen polymertechnischen Methoden wie Spritzguß, Extrusion, Rapid Prototyping u.s.w. angewandt werden, die dem Fachmann bekannt sind. Zusätzlich können Fertigungsverfahren wie Laser-Cutting eingesetzt werden. Im Falle der thermoplastischen Elastomere können verschiedene Designs durch ein Ausspinnen in Mono- oder Multifilament-Fäden mit anschließender Verwebung zu einen zylinderförmigen Netz mit Maschenstruktur realisiert werden.

Bei der Herstellung von Stents aus Polymernetzwerken muß beachtet werden, dass die Form in der die Vernetzungsreaktion der Makromonomere erfolgt, der permanenten Form des Stents entspricht (Formgussverfahren mit anschließender Härtung). Speziell die erfindungsgemäßen Netzwerkmaterialien bedürfen daher zur weiteren Verarbeitung spezieller Frä- und Schneidemethoden. Hierbei empfiehlt sich die Perforation bzw. das

Schneiden beispielsweise einer Röhre mit Hilfe von LASER-Licht geeigneter Wellenlänge. Mit Hilfe dieser Technik – im speziellen bei der Kombination von CAD und gepulsten CO<sub>2</sub> oder YAG-Lasern – können Formen bis zu einer Größe von 20 µm herab gearbeitet werden, ohne dass das Material einer hohen thermischen Belastung (und damit unerwünschten Nebenreaktionen an der Oberfläche) ausgesetzt wird. Alternativ empfiehlt sich eine spanabhebende Weiterverarbeitung zum einsatzfähigen Stent.

Die zweite Ausführungsform wird erhalten durch Beschichten bzw. Einbetten eines konventionellen Materials (siehe oben) in ein SMP-Material durch ein geeignetes Verfahren.

Die erforderlichen mechanischen Eigenschaften eines Stents hängen vom Einsatzort ab und erfordern ein angepasstes Design. Wird der implantierte Stent starken mechanischen Verformungen ausgesetzt, ist eine sehr hohe Flexibilität erforderlich, ohne dass der Stent bei den Bewegungen kollabiert. Prinzipiell ist hier das „wire coil design“ besser geeignet. In anderen Bereichen tiefergelegener Organe, wird der Stent weniger durch Verformungen mechanisch belastet, sondern eher durch einen relativ hohen Außendruck. Ein hierfür geeigneter Stent muß sich durch hohe radiale Kräfte auf das umliegende Gewebe auszeichnen. Hier erscheint das „slotted tube design“ besser geeignet. Röhren mit Perforationen ermöglichen den Einstrom von Flüssigkeiten aus dem umliegenden Gewebe in den Stent (Drainage).

Da bei Stents die im nicht-vaskulären Bereich eingesetzt werden sollen Drainage-Effekte im Vordergrund stehen, bietet sich für derartige Stents insbesondere ein Design mit eingebettetem konventionellen Grundgerüst an, oder ein Design im wesentlichen aus SMP-Material (perforierte Röhre oder Netzkörper), da bei diesen am einfachsten die für die Drainage notwendige Durchlässigkeit für Flüssigkeit gegeben ist, bei gleichzeitig ausreichender mechanischer Festigkeit.

Insbesondere im Stand der Technik gab es immer wieder Probleme bei Blutgefäßen mit kleinen Durchmessern, da die bekannten Stents für solche Gefäße zu wenig flexibel und anpassbar sind. Die Stents der vorliegenden Erfindung jedoch ermöglichen auch einen sicheren Einsatz in solchen Gefäßen, da die überlegenen elastischen Eigenschaften der SMP-Materialien, d.h. hohe Elastizität bei kleinen Auslenkungen und hohe Festigkeit bei

großer Ausdehnung, das Gefäß schützt, beispielsweise bei pulsatilen Bewegungen der Arterien.

#### Funktionalisierung der Stents

Zur leichteren Einführung des Stents kann dieser ggf. mit einem Coating, das die Gleitfähigkeit erhöht, ausgerüstet werden (z.B. Silicone oder Hydrogele).

Weitere Möglichkeiten zur Verbesserung der Hämokompatibilität umfassen die Möglichkeit, dass eine Beschichtung vorgesehen wird (die dazu erforderlichen Materialien sind dem Fachmann bekannt) oder es kann eine Mikrostrukturierung der Oberfläche vorgenommen werden. Geeignete Verfahren zur Oberflächenmodifikation sind beispielsweise die Plasmapolymerisation und Ppropfpolymerisation.

Zur leichteren Lokalisierung des Stents durch bildgebende diagnostische Verfahren kann der Formgedächtniskunststoff mit einem geeigneten Röntgen-Kontrastmittel (bspw. BaSO<sub>4</sub>) verblendet werden. Eine weitere Möglichkeit besteht im Einbau von Metallfäden (bspw. Edelstahl) in den Stent. Diese Metallfäden dienen hierbei nicht zur Stabilisierung (sondern zur Lokalisierung); es ist deren ausschließliche Aufgabe den Röntgenkontrast zu erhöhen. Eine dritte Möglichkeit besteht in der Verblendung mit Metallen, die neben ihres hohen Röntgenkontrasts noch virostatiche, fungizide oder bakterizide Eigenschaften (bspw. Nano-Silber) besitzen. Eine weitere Alternative in dieser Hinsicht ist der Einbau von röntgenopaken Chromophoren wie z.B. Trijodbenzol-Derivate in die SMP-Materialien selbst.

- » In einer weiteren Ausführungsform kann das SMP mit anorganischen, bioabbaubaren Nanopartikeln compoundiert werden. Beispiele sind Partikel aus Magnesium oder Magnesium-Legierungen oder Magnetit. Geeignet sind auch Partikel aus Carbon. Derartig funktionalisierte SMP können in einem oszillierendem elektrischen Feld aufgeheizt werden, um den Formgedächtniseffekt auszulösen.

Der erfindungsgemäße Stent kann weiterhin mit einer Reihe von therapeutisch wirksamen Substanzen beladen sein, welche den Heilungsprozess unterstützen, die Restenose des

Stents unterdrücken oder auch Folgeerkrankungen verhindern. Im Speziellen können eingesetzt werden:

- Entzündungshemmende Wirkstoffe (bspw. Ethacridinlactat)
- Schmerzlindernde Wirkstoffe (bspw. Acetylsalicilsäure)
- Antibiotische Wirkstoffe (bspw. Enoxacin, Nitrofurantoin)
- Wirkstoffe gegen Viren, Pilze (bspw. Elementares Silber)
- Antithrombische Wirkstoffe (bspw. AAS, Clopidogrel, Hirudin, Lepirudin, Desirudin)
- Cytostatische Wirkstoffe (bspw. Sirolimus, Rapamycin, oder Rapamune)
- Immunosuppressive Wirkstoffe (bspw. ABT-578)
- Wirkstoffe zur Herabsetzung der Restenose (bspw. Taxol, Paclitaxel, Sirolimus, Actinomycin D)

Der erfindungsgemäße Stent kann auf unterschiedliche Art und Weise mit Wirkstoffen beladen werden.

Die Wirkstoffe können entweder direkt mit dem Kunststoff verblendet oder als Coating auf den Stent aufgebracht werden.

Derartige Stents können auch im Bereich Gentherapie eingesetzt werden.

Werden die Wirkstoffe in die hydrophile Beschichtung eingebracht, so werden diese freigesetzt, so lange der Stent eine diffusionskontrollierte Freisetzung ermöglicht. Hierbei ist zu beachten, dass die Diffusionsgeschwindigkeit der Wirkstoffe aus der hydrophilen Beschichtung höher sein muss als die Abbaugeschwindigkeit des Material des Stents.

Werden die Wirkstoffe in das Material des erfindungsgemäßen Stents eingebracht, so erfolgt die Freisetzung der Wirkstoffe während des Abbaus, ggf. nachdem der Stent mit Endothelzellen überwachsen ist und im Kontakt mit dem Weichgewebe steht. Hierbei geht die Freisetzung des Wirkstoffes mit dem Abbau des Stents einher; daher ist zu beachten, dass die Diffusionsgeschwindigkeit des Wirkstoffes aus dem Stent geringer sein muss als die Abbaugeschwindigkeit des Material des Stents.

Für vaskuläre Stents gilt dabei folgendes:

Werden die Wirkstoffe in die hydrophile Beschichtung eingebracht, so werden diese freigesetzt, so lange der Stent in Kontakt fließendem Blut steht. Hierbei ist zu beachten, dass die Diffusionsgeschwindigkeit der Wirkstoffe aus der hydrophilen Beschichtung höher sein muss als die Abbaugeschwindigkeit des Material des Stents.

Im speziellen kommen folgende Einsatzgebiete in Frage

#### Iliac stents

Diese sind 10-120 mm lang, meist 40-60 mm. Werden im Bauchbereich eingesetzt. Oft werden üblicherweise 2 Stents verwendet, da der Einsatz von langen Stents schwierig ist. Die Stents der vorliegenden Erfindung zeichnen sich jedoch durch eine gute Flexibilität aus und ermöglichen eine sehr schonende minimalinvasive Applikation und Entfernung, so dass die Stents der vorliegenden Erfindung auch in Längen eingesetzt werden können, die im Stand der Technik für nicht machbar gehalten werden.

#### Renal stents

Hier ist eine hohe radiale Stärke erforderlich, wegen hoher elastischer Belastung in der Nieren-Arterie, die gegebenenfalls eine erhöhte mechanische Verstärkung des Stents nötig macht. Hier ist das "slotted tube Design" geeignet. Diese Ausführungsform erlaubt die Verwendung von radioopaquen Markern. Hier kommt es weiter darauf an, eine sichere Installation des Stents auf dem Ballon des Katheters und eine Präzision beim Einsetzen zu gewährleisten. Aufgrund unterschiedlicher Anatomie der Lebewesen sind hier angepasste, variable Längen und Durchmesser notwendig. Weiterhin empfiehlt sich die Kombination mit distalem Schutzdevice oder einem Plaque-Filter.

#### Karotis-Stents (Halsschlagader)

- Ein langer Stent kann hier eingesetzt werden, um die bisherige Technik der Kombination zweier Stents zu vermeiden.
- Ist auch an Gefäßgabelungen einsetzbar
- Optimale Anpassung an verschiedene Durchmesser möglich

- Netzwerk mit engen Maschen wünschenswert und realisierbar (s.o.), da Filterfunktion u. U. notwendig zur Vermeidung des Eintrags von Blutgerinnsel ins Gehirn (Plaque-Filterfunktion).
- Stent muss druckstabil sein, das u. U. von außen Druck aufgebaut werden könnte, dabei soll der Stent nicht kollabieren;

#### Femoral-popliteal Stents (Hüfte-Knie)

Hier ist eine hohe radiale Stärke wegen hoher elastischer Belastung im Blutgefäß, die gegebenenfalls eine erhöhte mechanische Verstärkung des nötig macht. Hier ist das "slotted tube Design" eher geeignet insbesondere kann hier auch die Verwendung zweier langer Stents angedacht werden.

#### Coronale Stents

- Wire Coil Design.
- Atraumatisches Einbringen ohne abrasive Effekte hier eine unerlässliche Bedingung und mit den Stents der vorliegenden Erfindung möglich.

#### Design nicht-vaskulärer Stents

Die wesentlichen Einsatzgebiete sind der gesamte Magen-Darm-Trakt, Luft- und Speiseröhre, Gallengang, Harnleiter, Harnröhre und Eileiter. Dementsprechend kommen Stents in den unterschiedlichsten Größen zum Einsatz. Die unterschiedlichen pH-Werte der Körperflüssigkeiten und das Auftreten von Keimen müssen im Stent-Design individuell berücksichtigt werden.

Unabhängig vom Einsatzort werden nicht-vaskuläre Stents im wesentlichen zur Drainage von Körperflüssigkeiten wie Gallensaft, Bauchspeicheldrüsensaft oder Urin eingesetzt. Daher empfiehlt sich ein Design eines perforierten Schlauchs, der zum einen die aus dem Hohlraum abzutransportierende Flüssigkeit sicher abführen kann, auf der anderen Seite jedoch über die komplette Strecke die Flüssigkeit aufnimmt. Weiterhin muss das verwendete Polymermaterial eine hohe Flexibilität aufweisen, um einen Tragekomfort sicherzustellen. Zur besseren Identifikation bei röntgenographischen Untersuchungen kann das Ausgangsmaterial mit Röntgenkontrastmitteln wie Bariumsulfat geblendet werden oder

es werden röntgenopake Chromophore in die SMP-Materialien eingebaut, z.B. durch Einpolymerisieren geeigneter Monomere. Wenn Stents in Gebieten eingesetzt werden sollen, in denen Keime vorkommen, kann die Einarbeitung von antibiotischen Wirkstoffen in das Material sinnvoll sein.

Die insbesondere im urethralen Bereich häufig auftretende Verkrustung der Stents kann durch geeignete Beschichtung oder Oberflächenmodifikation vermindert werden.

Die Fixierung des Stents hängt im Wesentlichen vom Einsatzort ab. Im Falle eines urethralen Stents findet sich das proximale Ende im Nierenbecken, das distale in der Harnblase oder auch außerhalb des Körpers. Hierbei formt das proximale Ende des nach Abschluss der Expansion im Nierenbecken eine Schlaufe und so sichert so einen den Halt.

Eine andere Möglichkeit zur Fixierung von Stents besteht darin, dass der Stent sich über radiale Kräfte nach außen hin fest an das umliegende Gewebe andrückt oder Anker-Elemente enthält, die der Fixierung dienen.

Im Falle von Gallen- oder Nierenstents ist eine atraumatische Platzierung und Entfernung eine unerlässliche Bedingung. Insbesondere muss hier bei der Platzierung sichergestellt sein, dass das Gewebe nicht durch abrasive Effekte in Mitleidenschaft gezogen wird und so Entzündungen hervorgerufen werden. Daher besitzt ein Stent, der in diesem Bereich eingesetzt wird, keinerlei zurückhaltende Elemente, die das Gewebe verletzen könnten.

Beispiele geeigneter Materialien, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden können, sind im folgenden exemplarisch dargelegt:

#### Beispiele für Multiblockcopolymere

Das Multiblockcopolymer wurde aus Makrodiolen basierend auf Pentadecalacton (PDL) und  $\epsilon$ -Caprolacton (PCL) und einem Diisocyanat hergestellt. PDL gibt den Anteil an Pentadecalacton im Multiblockcopolymer an (ohne Berücksichtigung der Diisocyanatverbrückungen) sowie das Molgewicht der Polypentadecalactonsegmente. PCL gibt die entsprechenden Angaben für Caprolactoneinheiten an.

Beispiel	PDL	PCL	Molgewicht $M_n$ des Polyester- urethans	E-Modul (70°C / MPa)	Zugfestigkeit (MPa)
1	100 Gew.-% / 10000 g/mol		192000	17	18
2	22 Gew.-% / 10000 g/mol	78 Gew.-% / 10000 g/mol	120000	1,4	5
3	41 Gew.-% / 10000 g/mol	59 Gew.-% / 10000 g/mol	196000	3	10
4	60 Gew.-% / 10000 g/mol	40 Gew.-% / 10000 g/mol	176000	7	8
5	80 Gew.-% / 10000 g/mol	20 Gew.-% / 10000 g/mol	185000	8,5	7
6	40 Gew.-% / 2000 g/mol	60 Gew.-% / 4000 g/mol	86000	3,5 35 (RT)	4,5 23 (RT)
7	50 Gew.-% / 3000 g/mol	50 Gew.-% / 10000 g/mol	75000	1,5 70 (RT)	1,6 24 (RT)
8	40 Gew.-% / 3000 g/mol	60 Gew.-% / 10000 g/mol	62000	3 45 (RT)	9 30 (RT)

Die mechanische Eigenschaften in Abhängigkeit von der Temperatur für Beispiel 8 sind wie folgt:

T (°C)	Bruchdehnung (%)	E-Modul (MPa)	Zugfestigkeit (MPa)
22	900	45	30
37	1000	25	30
50	1000	12	20
55	1050	7	15
60	1050	3	10
65	1000	3	10
70	1000	3	9
75	1000	3	7
80	1000	1,5	3

#### Beispiele für polymere Netzwerke

Geeignete polymere Netzwerke werden erhalten durch die Copolymerisation eines Makrodimethacrylats, basierend auf Glycold- und  $\epsilon$ -Caprolacton-Einheiten, mit n-Butylacrylat. Der Gewichtsanteil an Glycold im Makrodimethacrylat beträgt 9 Gew.-% (bzw. 11 Gew-% in Beispiel 13). Die Molgewichte der Makrodimethacrylate betragen etwa 10000 – 11000 g/mol.

Beispiel	Gew.-% Butylacrylat im Netzwerk Bestimmt durch $^{13}\text{C}$ -NMR	E-Modul (Mpa)	Bruchdehnung %
9	17	11	271
10	28	8,1	422
11	41	6,4	400
12	56	6,5	399
13	18	8,8	372

### Beispiele für amorphe polymere Netzwerke

Die amorphen Netzwerke wurden aus ABA Triblockdimethacrylaten hergestellt, wobei A für Segmente aus Poly(rac-lactid) und B für Segmente aus ataktischem Poly(propylenoxid) ( $M_n = 4000 \text{ g/mol}$ ) steht.

Beispiel	$M_n$ [H-NMR] ABA Triblock- dimethacrylat (g/mol)	Gew.-% A	$T_g1$ (DSC) (°C)	$T_g2$ (DSC) (°C)	Methacry- lierungsgrad (%) **	PD [GPC] ABA- Triblock- Diole
14	6400	38	*	*	77	1,4
15	6900	42	10	36	100	1,1
16	8000	50	-41	-	64	1,3
17	8500	53	-50	19	56	1,7
18	8900	55	-59	16	99	1,4
19	10300	61	-60	1	115	2,3

PD = Polydispersität

\*Probe polymerisierte bei der DSC-Messung

\*\*Werte über 100 sind auf Verunreinigung zurückzuführen

Die polymeren amorphen Netzwerke wurden im Hinblick auf ihre weiteren thermischen und mechanischen Eigenschaften untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst.

Beispiel	$T_g1$ (°C)	$T_g2$ (°C)	E-Modul bei 22°C (MPa)	Bruchdehnung bei 22°C (%)	Reißspannung bei 22 °C (MPa)
14	-51	7	1,24	128	1,43
15	-60 (-43*)	4 (11*)	2,02	71	0,94
16	-46	n. d.	1,38	218	2,18
17	-50	15	4,17	334	5,44
18	-59 (-45*)	7 (33*)	4,54	110	1,89
19	-62 (-49*)	29 (43*)	6,37	210	3,92

\*bestimmt durch DMTA; n. d. – nicht detektierbar

Beispiel	Form-fixierung (%)	Rückstell-verhältnis nach 5 Zyklen (%)*)	Temperatur intervall des Übergangs (°C)	Start-temperatur des Übergangs (°C)	End-temperatur des Übergangs (°C)
14	92,9	87,5	27	-2	25
15	96,0	94,1	37	2	39
16	92,0	102,2	29	16	45

\*thermischer Übergang bei  $T_g/2$

#### Beispiele für photosensitive Netzwerke

10 mmol n-Butylacrylat (BA), ein Zimtsäureester (0,1 - 3 mmol) und ggf. 2 mmol Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) werden in einem Glaskolben vermischt. Zur Mischung werden 1 mol% AIBN und 0,3 mol% Poly(propylenglycol)dimethacrylat ( $M_n = 560$ ) hinzugefügt. Die Mischung wird mit einer Spritze in eine Form aus zwei silylierten Objektträgern, zwischen denen sich ein Teflondichtring einer Dicke von 0,5 mm befindet, gefüllt. Die Polymerisation der Mischung erfolgt 18 Stunden bei 80 °C.

Die Form in der die Vernetzung erfolgt entspricht der permanenten Form. Die Mischung lässt sich auch in beliebigen anderen Formen vernetzen.

Nach der Polymerisation wird das Netzwerk aus der Form gelöst und mit 150 mL Hexan-Faktion bedeckt. Dann wird nach und nach Chloroform zugegeben. Dieses Lösungsmittelgemisch wird innerhalb von 24 Stunden mehrmals ausgetauscht, um niedermolekulare und unvernetzte Bestandteile herauszulösen. Abschließend wird das Netzwerk mit Hexan-Faktion gereinigt und im Vakuum bei 30 °C über Nacht getrocknet. Das Gewicht der extrahierten Probe relativ zum vorherigen Gewicht entspricht dem Gelgehalt. Die beiden nachfolgenden Tabellen zeigen die Mengen der verwendeten Monomere sowie die Quellung Q der Netzwerke in Chloroform und deren Gelgehalt G.

Nr.	Monomergehalt der Mischung (mmol)						Q (%)	G (%)
	BA	HEMA- CA	HEA-CA	HPMA- CA	HPA-CA	PEGMA- CA		
1A	10	0,25	-	-	-	-	720	97,2
1B	10	0,5	-	-	-	-	550	94,9
1C	10	1	-	-	-	-	400	91,6
2A	10	-	0,1	-	-	-	620	89,0
2B	10	-	0,25	-	-	-	900	96,2
2C	10	-	0,5	-	-	-	680	95,7
2D	10	-	1	-	-	-	1320	96,5
2E	10	-	2	-	-	-	1320	96,5
3A	10	-	-	0,25	-	-	950	98,7
3B	10	-	-	0,5	-	-	650	93,4
3C	10	-	-	1	-	-	450	98,4
4A	10	-	-	-	0,25	-	830	95,9
4B	10	-	-	-	0,5	-	700	98,1
4C	10	-	-	-	1	-	550	94,3
5A	10	-	-	-	-	0,25	600	98,2
5B	10	-	-	-	-	0,5	550	97,3
5C	10	-	-	-	-	1	530	92,4

BA = Butylacrylat; Zimtsäureester; CA = Zimtsäure; HEMA = Hydroxyethylmethacrylat; HEA = Hydroxyethylacrylat; HPMA = Hydroxypropylmethacrylat; HPA = Hydroxypropylacrylat; PEGMA = Poly(ethylenglycol)methacrylat

In einer weiteren Serie wird den binären Polymersystemen zusätzlich ein Anteil von 2 mmol Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) zugefügt, da durch dieses Comonomer eine weitere Möglichkeit zur Kontrolle der mechanischen Eigenschaften der Polymernetzwerke zu erwarten ist.

Nr.	Monomergehalt der Mischung (mmol)							Q (%)	G (%)
	BA	HEMA	HEMA-CA	HEA-CA	HPMA-CA	HPA-CA	PEGMA-CA		
6A	10	2	1	-	-	-	-	370	95,5
6B	10	2	2	-	-	-	-	350	99,2
6C	10	2	3	-	-	-	-	420	96,8
7A	10	2	-	1	-	-	-	390	98,5
7B	10	2	-	2	-	-	-	300	92,8
7C	10	2	-	3	-	-	-	250	96,4
8A	10	2	-	-	1	-	-	240	94,4
8B	10	2	-	-	2	-	-	310	92,3
8C	10	2	-	-	3	-	-	310	92,9
9A	10	2	-	-	-	1	-	450	94,7
9B	10	2	-	-	-	2	-	360	82,7
9C	10	2	-	-	-	3	-	380	80,2
10A	10	2	-	-	-	-	1	1300	83,4
10B	10	2	-	-	-	-	2	1450	83,8
10C	10	2	-	-	-	-	3	2150	84,8

#### Herstellung der interpenetrierenden Netzwerke IPN

n-Butylacrylat wird mit 3 Gew.-% (0,6 mol%) Poly(propylenglykol)dimethacrylat (Molgewicht 560 g/mol) in Gegenwart von 0,1 Gew.-% AIBN wie oben beschrieben vernetzt. Der Film wird anschließend in THF aufquollen, um unverbrauchtes Monomer herauszulösen, und dann wieder getrocknet. Dann lässt man den Film in einer Lösung des sternförmigen photoreaktiven Makromonomers in THF (10 Gew.-%) aufquellen und anschließend wieder trocknen. Die Beladung des Netzwerks mit der photoreaktiven Komponente beträgt dann etwa 30 Gew.-%.

### Herstellung der sternförmigen photosensitiven Makromonomere

Sternförmiges Poly(ethylenglycol) mit 4 Armen (Molgewicht 2000 g/mol) wird in trockenem THF und Triethylamin gelöst. Dazu wird langsam in trockenem THF gelöstes Cinnamyliden acetylchlorid getropft. Das Reaktionsgemisch wird für 12 Stunden bei Raumtemperatur, dann für 3 Tage bei 50 °C gerührt. Ausgefallene Salze werden abfiltriert, das Filtrat aufkonzentriert und das erhaltene Produkt mit Diethylether gewaschen. H-NMR Messungen ergeben einen Umsatz von 85 %. UV-spektroskopisch weist das Makromonomer vor der Photoreaktion ein Absorptionsmaximum bei 310 nm, nach der Photoreaktion bei 254 nm auf.

Die polymeren amorphen Netzwerke wurden im Hinblick auf ihre weiteren thermischen und mechanischen Eigenschaften untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Nr.	T <sub>g</sub> (°C)	E-Modul E bei RT (MPa)	Zugfestigkeit σ <sub>r</sub> bei RT (MPa)	Bruchdehnung ε <sub>r</sub> bei RT (%)
1A	-40,8	0,54	0,24	45
1B	-34,5	1,10	0,21	15
1C	-21,2	1,77	0,24	10
2A	-46,1	0,29	1,00	20
2B	-40,3	0,22	0,15	20
2C	-35,6	0,94	0,18	20
2D	-19,9	1,69	0,42	20
2E	-10,9	4,22	0,12	35
3A	-30,6	0,56	0,15	30
3B	-22,8	0,90	0,31	35
3C	-18,6	2,39	0,44	25
4A	-40,5	0,54	0,18	35
4B	-34,9	1,04	0,24	25
4C	-24,9	1,88	0,35	25
5A	-38,8	0,36	0,08	20
5B	-36,5	1,44	0,10	15

Nr.	T <sub>g</sub> (°C)	E-Modul E bei RT (MPa)	Zugfestigkeit σ <sub>r</sub> bei RT (MPa)	Bruchdehnung ε <sub>r</sub> bei RT (%)
5C	-29,6	1,41	0,22	6
6A	-10,0	1,80	0,34	25
6B	2,2	11,52	2,48	35
6C	16,1	120,69	9,66	15
7A	-11,4	2,67	0,51	25
7B	7,3	9,71	2,26	30
7C	12,6	39,78	5,28	25
8A	-11,9	2,35	0,83	45
8B	6,6	25,02	5,17	50
8C	10,4	139,9	13,06	15
9A	3,5	1,53	0,53	50
9B	8,5	14,04	4,55	60
9C	13,9	32,42	6,42	50
10A	-27,4    25,7	1,40	0,29	30
10B	-23,6    52,8	2,41	0,67	25
10C	-20,0    56,6	4,74	0,96	25
11A *	-46,5	0,15	> 1,60	> 2000
12A ** vor Bestrahlung	-45,0	0,17	1,0 – 1,5	300 - 500
12A ** nach Bestrahl.	-40,0	0,20	0,5 – 0,9	30 – 100

\* Netzwerk aus n-Butylacrylat; 0,3 mol% Vernetzer; ohne photoreaktive Komponente

\*\* IPN; 0,6 mol% Vernetzer, physikalisch beladen mit photoreaktiver Komponente

Die Formgedächtniseigenschaften wurden in zyklischen photomechanischen Experimenten bestimmt. Hierzu wurden ausgestanzte, hantelförmige 0,5 mm dicke Folienstücke mit einer Länge von 10 mm und einer Breite von 3 mm verwendet.

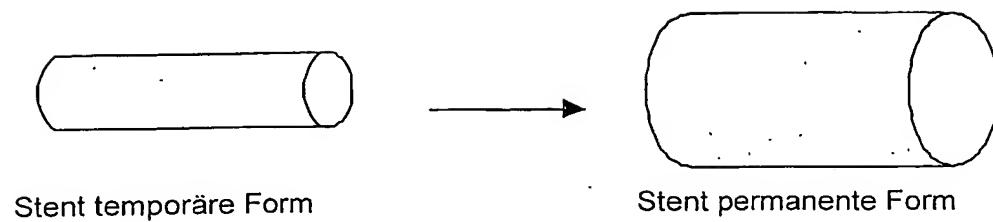
Beispiele für Formgedächtnispolymere mit zwei Formen im Gedächtnis sind in der US 6388043 beschrieben, die hier durch Verweis mit umfasst ist.

## Patentansprüche

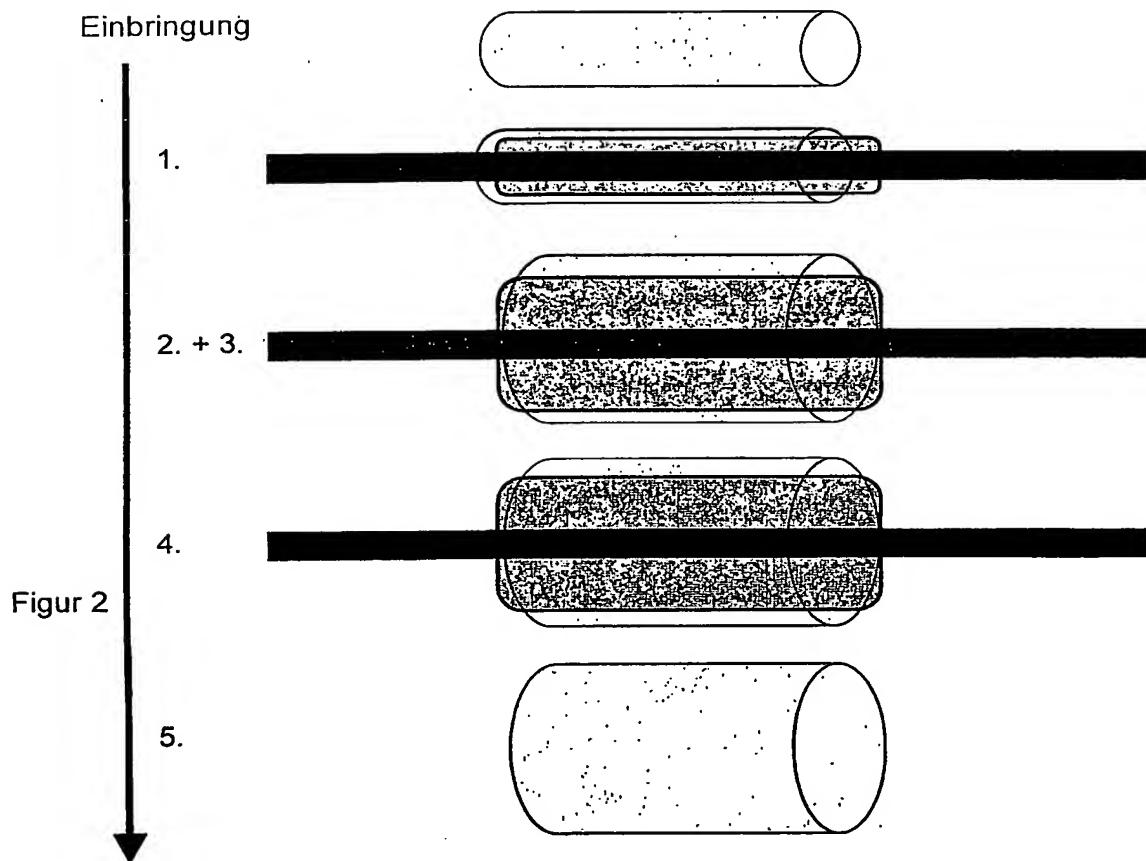
1. Stent, umfassend ein bioabbaubares SMP-Material, zum Einsatz im nicht-vaskulären oder im vaskulären Bereich.
2. Stent nach Anspruch 1, wobei der Stent ein Grundgerüst aus einem bioabbaubaren Kunststoff oder einem abbaubaren Metall aufweist, beschichtet mit dem SMP-Material.
3. Stent nach Anspruch 2, wobei das abbaubare Metall eine Magnesiumlegierung, reines Magnesium oder ein Komposit aus Magnesium bzw. einer Magnesiumlegierung mit bioabbaubarem Polymer ist.
4. Stent nach einem der vorstehenden Ansprüche, weiter umfassend zusätzliche Additive, ausgewählt unter Röntgenkontrastmaterialien und medizinisch wirksamen Verbindungen.
5. Stent nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das SMP-Material ausgewählt ist unter polymeren Netzwerken, thermoplastischen SMP-Materialien, Kompositmaterialien oder Blends.
6. Stent nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das SMP-Material ausgewählt ist unter SMP-Materialien bei denen der SMP-Effekt thermisch induziert wird, photoinduziert wird und/oder wobei das SMP-Material biokompatibel und/oder hämokompatibel ist und/oder wobei das SMP-Material ein partikelfreies Abbauverhalten zeigt.
7. Stent nach Anspruch 5, wobei das Netzwerk Caprolatconeinheiten und/oder Pentadecalactoneinheiten enthält.
8. Stent nach Anspruch 7, wobei das Netzwerk aus vernetzten Caprolactonmakromonomeren besteht.
9. Stent nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der Stent zusätzlich eine Oberflächenbeschichtung aufweist.

10. Stent nach Anspruch 9, wobei die Oberflächenbeschicht ausgewählt ist unter Beschichtungen, die die Hämokompatibilität modifizieren.
11. Verfahren zur Herstellung eines Stents nach einem der vorstehenden Ansprüche, umfassend die Verarbeitung des SMP-Materials zu einem Stent durch Extrusionsverfahren, Beschichtungsverfahren, Formgussverfahren oder Spinn- und Webverfahren.
12. Kit, umfassend einen Stent nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 und zusätzlich einen temperierbaren Ballonkatheter und/oder einen Ballonkatheter mit einem Lichtleiter.
13. Verfahren zur minimalinvasiven Implantation eines Stents, umfassend die folgenden Schritte:
  - Platzieren eines Stents nach einem der Ansprüche 1 bis 10 auf einen temperierbaren Ballonkatheter oder einen Ballonkatheter mit einem Lichtleiter, wobei das SMP-Material zwei Formen im Gegächtnis hat und wobei diese Material auf zwei Formen programmiert wurde, wobei die erste Form, verglichen mit der zweiten Form, eine Röhrenform mit einem größeren Durchmesser darstellt,
  - Einführen des so platzierten Stents, wobei das SMP-Material in seiner zweiten Form vorliegt, an die gewünschte Stelle,
  - Erwärmen des Stents durch Einführen eines erwärmenden Mediums in den Katheter oder Einbringen von Licht (bevorzugt UV-Licht) einer geeigneten Wellenlänge,
  - Auslösen des SMP Effekts um den Stent in die erste Form zu bringen,
  - Entfernen des Ballonkatheters.
14. Verfahren zur minimalinvasiven Implantation eines Stents, umfassend die folgenden Schritte:
  - Platzieren eines Stents nach einem der Ansprüche 1 bis 10 auf einen temperierbaren Ballonkatheter oder einen Ballonkatheter mit einem Lichtleiter,

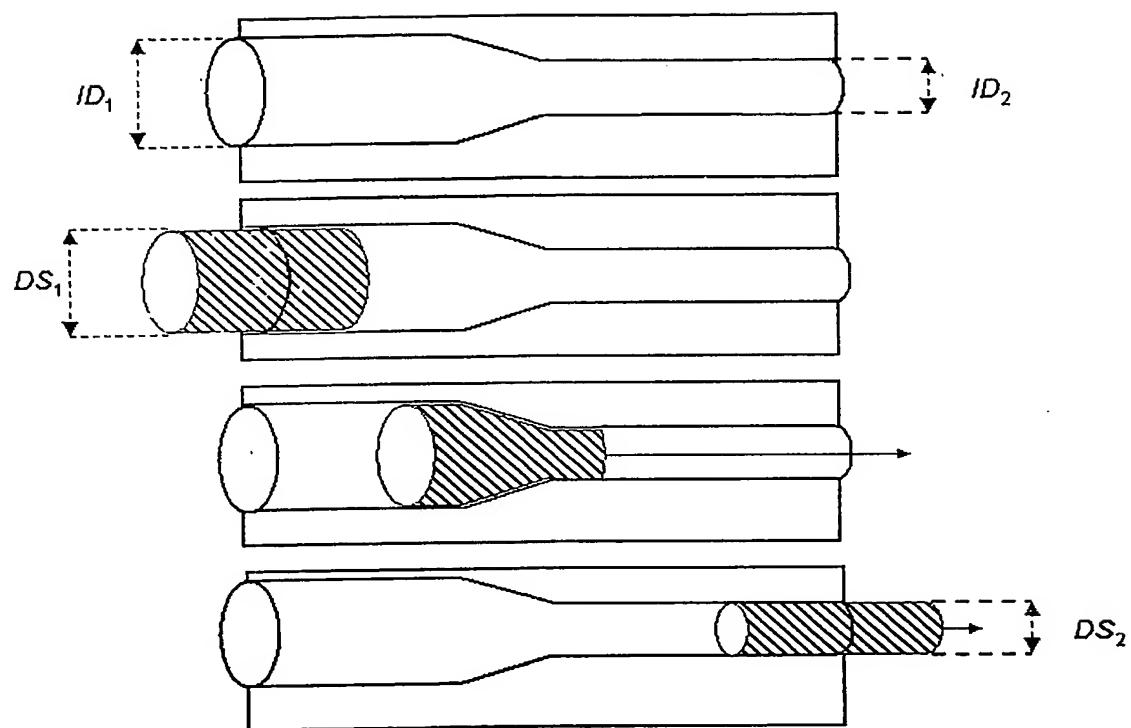
- Einführen des so platzierten Stents an die gewünschte Stelle,
- Erwärmen des Stents durch Einführen eines erwärmenden Mediums in den Katheter oder Einbringen von Licht (bevorzugt UV-Licht) einer geeigneten Wellenlänge,
- Auslösen des SMP Effekts um den Stent in seine permanente Form zu bringen,
- Entfernen des Ballonkatheters.



Figur 1



Figur 2



Figur 3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/006261

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7 A61L31/14 A61L31/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L A61M B32B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 033 145 A (KABUSHIKIKAISHA IGAKI IRYO SEK) 6 September 2000 (2000-09-06) cited in the application paragraphs '0014!, '0017!, '0031! -----	1,4-14
X	US 6 388 043 B1 (LENDLEIN ANDREAS ET AL) 14 May 2002 (2002-05-14) cited in the application column 1, lines 9-29 column 5, lines 7-21 column 11, lines 2-5 column 15, lines 50-60 column 16, lines 21-33 column 17, lines 1-52 claims; example 2 ----- -/-	1,2,4-14

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

29 September 2004

Date of mailing of the International search report

11/10/2004

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böhm, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/006261

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2002/142119 A1 (SEWARD KIRK P ET AL) 3 October 2002 (2002-10-03). paragraphs '0019!, '0041!, '0045! _____	1,2
A	EP 0 923 389 A (MEYER JOERG) 23 June 1999 (1999-06-23) column 2, paragraph 7-11 column 8, paragraph 12 _____	1-3
A	EP 1 000 958 A (TAKIRON CO) 17 May 2000 (2000-05-17) the whole document _____	1,2,4-14
A,P	DE 102 17 351 B (MNEMOSCIENCE GMBH) 12 February 2004 (2004-02-12) cited in the application paragraphs '0002!, '0009!, '0023! _____	1,2,5-14
A	US 4 950 258 A (KAWAI TATSUYA ET AL) 21 August 1990 (1990-08-21) cited in the application column 1, lines 63-66 column 2, lines 20-25 _____	1
A	US 6 348 067 B1 (HOCH ELISHA ET AL) 19 February 2002 (2002-02-19) cited in the application column 1 - column 3 _____	1
A,P	DE 102 17 350 C (MNEMOSCIENCE GMBH) 18 December 2003 (2003-12-18) cited in the application paragraph '0009!; claims _____	1,5,7
A	EP 0 966 979 A (BIOTRONIK MESS & THERAPIEG) 29 December 1999 (1999-12-29) sentence 2, paragraphs 7,9 _____	1-3
A,P	WO 2004/006885 A (MNEMOSCIENCE GMBH ; STEUER SUSI (DE); TULEWEIT ANNIKA (DE); LENDLEIN A) 22 January 2004 (2004-01-22) page 5, paragraphs 4,5 page 7, paragraph 2 page 9, paragraph 5 page 17, paragraph 3 claims _____	1,2,5-14
A,P	EP 1 419 793 A (BIOTRONIK GMBH & CO KG) 19 May 2004 (2004-05-19) paragraph '0009! _____	1-3

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

 International Application No  
**PCT/EP2004/006261**

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 1033145	A	06-09-2000	AU AU CA EP US CN WO US US	760819 B2 5647799 A 2308434 A1 1033145 A1 6500204 B1 1277560 T 0013737 A1 2003060874 A1 2003055488 A1	22-05-2003 27-03-2000 16-03-2000 06-09-2000 31-12-2002 20-12-2000 16-03-2000 27-03-2003 20-03-2003
US 6388043	B1	14-05-2002	US AU AU BR CA EP HU JP PL TR WO	2003055198 A1 758800 B2 3308499 A 9908339 A 2316945 A1 1062278 A2 0102138 A2 2002504585 T 342996 A1 200002451 T2 9942528 A2	20-03-2003 27-03-2003 06-09-1999 02-10-2001 26-08-1999 27-12-2000 28-09-2001 12-02-2002 16-07-2001 21-03-2001 26-08-1999
US 2002142119	A1	03-10-2002	NONE		
EP 0923389	A	23-06-1999	DE AT AU DE WO EP EP ES JP US	19731021 A1 236667 T 9154198 A 59807846 D1 9903515 A2 1270023 A2 0923389 A2 2200368 T3 2001511049 T 2002004060 A1	21-01-1999 15-04-2003 10-02-1999 15-05-2003 28-01-1999 02-01-2003 23-06-1999 01-03-2004 07-08-2001 10-01-2002
EP 1000958	A	17-05-2000	AU CA US EP AU DE	763085 B2 2254002 A1 6281262 B1 1000958 A1 9236298 A 69822470 D1	10-07-2003 12-05-2000 28-08-2001 17-05-2000 18-05-2000 22-04-2004
DE 10217351	B	12-02-2004	DE CA EP US	10217351 B3 2425816 A1 1362879 A2 2004024143 A1	12-02-2004 18-10-2003 19-11-2003 05-02-2004
US 4950258	A	21-08-1990	JP JP CA DE DE EP	1192367 A 2561853 B2 1307885 C 68920055 D1 68920055 T2 0326426 A2	02-08-1989 11-12-1996 29-09-1992 02-02-1995 11-05-1995 02-08-1989
US 6348067	B1	19-02-2002	AU WO US US	1293300 A 0030523 A2 6258118 B1 6413273 B1	13-06-2000 02-06-2000 10-07-2001 02-07-2002

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

 International Application No  
**PCT/EP2004/006261**

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
DE 10217350	C	18-12-2003	DE CA EP US	10217350 C1 2426740 A1 1362872 A1 2004014929 A1	18-12-2003 18-10-2003 19-11-2003 22-01-2004
EP 0966979	A	29-12-1999	DE EP US	19856983 A1 0966979 A2 6287332 B1	30-12-1999 29-12-1999 11-09-2001
WO 2004006885	A	22-01-2004	WO	2004006885 A2	22-01-2004
EP 1419793	A	19-05-2004	DE WO EP JP US	10253634 A1 2004043474 A2 1419793 A1 2004160236 A 2004098108 A1	27-05-2004 27-05-2004 19-05-2004 10-06-2004 20-05-2004

EP2004/006261

Although claims 13 and 14 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the biodegradable stent.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/006261

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61L31/14 A61L31/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61L A61M B32B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 033 145 A (KABUSHIKIKAISHA IGAKI IRYO SEK) 6. September 2000 (2000-09-06) in der Anmeldung erwähnt Absätze '0014!, '0017!, '0031!	1,4-14
X	US 6 388 043 B1 (LENDLEIN ANDREAS ET AL) 14. Mai 2002 (2002-05-14) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeilen 9-29 Spalte 5, Zeilen 7-21 Spalte 11, Zeilen 2-5 Spalte 15, Zeilen 50-60 Spalte 16, Zeilen 21-33 Spalte 17, Zeilen 1-52 Ansprüche; Beispiel 2	1,2,4-14



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*'A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*'E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*'L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie aufgeführt)
- \*'O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*'P\* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*'T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*'X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*'Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*'&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
29. September 2004	11/10/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Böhm, I

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/006261
---

**C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 2002/142119 A1 (SEWARD KIRK P ET AL) 3. Oktober 2002 (2002-10-03) Absätze '0019!, '0041!, '0045! -----	1,2
A	EP 0 923 389 A (MEYER JOERG) 23. Juni 1999 (1999-06-23) Spalte 2, Absatz 7-11 Spalte 8, Absatz 12 -----	1-3
A	EP 1 000 958 A (TAKIRON CO) 17. Mai 2000 (2000-05-17) das ganze Dokument -----	1,2,4-14
A,P	DE 102 17 351 B (MNEMOSCIENCE GMBH) 12. Februar 2004 (2004-02-12) in der Anmeldung erwähnt Absätze '0002!, '0009!, '0023! -----	1,2,5-14
A	US 4 950 258 A (KAWAI TATSUYA ET AL) 21. August 1990 (1990-08-21) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeilen 63-66 Spalte 2, Zeilen 20-25 -----	1
A	US 6 348 067 B1 (HOCH ELISHA ET AL) 19. Februar 2002 (2002-02-19) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1 - Spalte 3 -----	1
A,P	DE 102 17 350 C (MNEMOSCIENCE GMBH) 18. Dezember 2003 (2003-12-18) in der Anmeldung erwähnt Absatz '0009!; Ansprüche -----	1,5,7
A	EP 0 966 979 A (BIOTRONIK MESS & THERAPIEG) 29. Dezember 1999 (1999-12-29) Satz 2, Absätze 7,9 -----	1-3
A,P	WO 2004/006885 A (MNEMOSCIENCE GMBH ; STEUER SUSI (DE); TULEWEIT ANNIKA (DE); LENDLEIN A) 22. Januar 2004 (2004-01-22) Seite 5, Absätze 4,5 Seite 7, Absatz 2 Seite 9, Absatz 5 Seite 17, Absatz 3 Ansprüche -----	1,2,5-14
A,P	EP 1 419 793 A (BIOTRONIK GMBH & CO KG) 19. Mai 2004 (2004-05-19) Absatz '0009! -----	1-3

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/006261**Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Obwohl die Ansprüche 13 und 14 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der bioabbaubaren Stents.
2.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/006261

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 1033145	A	06-09-2000	AU	760819 B2		22-05-2003
			AU	5647799 A		27-03-2000
			CA	2308434 A1		16-03-2000
			EP	1033145 A1		06-09-2000
			US	6500204 B1		31-12-2002
			CN	1277560 T		20-12-2000
			WO	0013737 A1		16-03-2000
			US	2003060874 A1		27-03-2003
			US	2003055488 A1		20-03-2003
US 6388043	B1	14-05-2002	US	2003055198 A1		20-03-2003
			AU	7588G0 B2		27-03-2003
			AU	3308499 A		06-09-1999
			BR	9908339 A		02-10-2001
			CA	2316945 A1		26-08-1999
			EP	1062278 A2		27-12-2000
			HU	0102138 A2		28-09-2001
			JP	2002504585 T		12-02-2002
			PL	342996 A1		16-07-2001
			TR	200002451 T2		21-03-2001
			WO	9942528 A2		26-08-1999
US 2002142119	A1	03-10-2002		KEINE		
EP 0923389	A	23-06-1999	DE	19731021 A1		21-01-1999
			AT	236667 T		15-04-2003
			AU	9154198 A		10-02-1999
			DE	59807846 D1		15-05-2003
			WO	9903515 A2		28-01-1999
			EP	1270023 A2		02-01-2003
			EP	0923389 A2		23-06-1999
			ES	2200368 T3		01-03-2004
			JP	2001511049 T		07-08-2001
			US	2002004060 A1		10-01-2002
EP 1000958	A	17-05-2000	AU	763085 B2		10-07-2003
			CA	2254002 A1		12-05-2000
			US	6281262 B1		28-08-2001
			EP	1000958 A1		17-05-2000
			AU	9236298 A		18-05-2000
			DE	69822470 D1		22-04-2004
DE 10217351	B	12-02-2004	DE	10217351 B3		12-02-2004
			CA	2425816 A1		18-10-2003
			EP	1362879 A2		19-11-2003
			US	2004024143 A1		05-02-2004
US 4950258	A	21-08-1990	JP	1192367 A		02-08-1989
			JP	2561853 B2		11-12-1996
			CA	1307885 C		29-09-1992
			DE	68920055 D1		02-02-1995
			DE	68920055 T2		11-05-1995
			EP	0326426 A2		02-08-1989
US 6348067	B1	19-02-2002	AU	1293300 A		13-06-2000
			WO	0030523 A2		02-06-2000
			US	6258118 B1		10-07-2001
			US	6413273 B1		02-07-2002

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/006261

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 10217350	C	18-12-2003	DE CA EP US	10217350 C1 2426740 A1 1362872 A1 2004014929 A1	18-12-2003 18-10-2003 19-11-2003 22-01-2004
EP 0966979	A	29-12-1999	DE EP US	19856983 A1 0966979 A2 6287332 B1	30-12-1999 29-12-1999 11-09-2001
WO 2004006885	A	22-01-2004	WO	2004006885 A2	22-01-2004
EP 1419793	A	19-05-2004	DE WO EP JP US	10253634 A1 2004043474 A2 1419793 A1 2004160236 A 2004098108 A1	27-05-2004 27-05-2004 19-05-2004 10-06-2004 20-05-2004

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**